

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24-008.4.131

Нарушения дыхания во время сна у больных с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

М. А. Дьяченко, М. А. Симакова,
Л. С. Коростовцева, М. В. Бочкарев,
Н. С. Гончарова, Ю. В. Свиричев, О. М. Моисеева
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Симакова Мария Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: maria.simakova@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
17.12.19 и принята к печати 20.02.20.*

Резюме

Актуальность. Существуют данные об отрицательном влиянии ночной гипоксемии на прогноз у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). При этом информация о распространенности нарушений дыхания во время сна (НДС) в этой группе больных ограничена. **Цель исследования** — изучить наличие и структуру НДС, а также их связь с показателями тяжести основного заболевания в группах пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное исследование включен 31 пациент (45 % мужчин ($n = 14$), 55 % женщин ($n = 17$)) с ЛАГ и ХТЭЛГ. Всем пациентам проводились комплексная оценка функции внешнего дыхания, полное полисомнографическое исследование, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, клинический и биохимический анализы крови, в том числе определение уровня N-терминального натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и асимметричного диметиларгинина (ADMA). **Результаты.** НДС преимущественно обструктивного характера выявлены у 74,2 % ($n = 23$) обследованных: из них 38,7 % ($n = 12$) — легкой степени, 22,6 % ($n = 7$) — средней степени, 12,9 % ($n = 4$) — тяжелой степени. Не было выявлено различий между пациентами с наличием НДС и показателями тяжести ЛАГ и ХТЭЛГ. Выявлена связь между индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) и показателем ремоделирования камер сердца по данным ЭхоКГ: между ИАГ и конечно-диастолическим размером левого желудочка ($p = 0,54$; $p = 0,005$); отрицательная взаимосвязь обнаружена между показателем соотношения размеров правого и левого желудочков сердца (ПЖ/ЛЖ) и ИАГ ($p = -0,41$; $p = 0,05$). Низкий средний уровень сатурации кислородом периферической крови в обследованной группе (90,7 %) был ассоциирован с повышенным уровнем NT-proBNP ($p = -0,40$; $p = 0,035$). Повышение уровня ADMA регистрировалось у всех пациентов, но не было ассоциировано с показателями тяжести НДС ($\chi^2 = 2,97$; $p = 0,085$). **Выводы.** Показана высокая встречаемость НДС у больных ЛАГ и ХТЭЛГ, при этом наличие НДС не ассоциировано с тяжестью легочной гипертензии. Были обнаружены взаимосвязи между рядом показателей тяжести НДС и ЭхоКГ показателями ремоделирования левых камер сердца. Тяжесть ночной гипоксемии в обследованной группе

ассоциирована с повышением уровня NT-proBNP, что согласуется с представлением об отрицательном прогностическом значении ночной гипоксемии у больных ЛАГ и ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, нарушения дыхания во сне, легочная гипертензия, гипоксемия

Для цитирования: Дьяченко М. А., Симакова М. А., Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Гончарова Н. С., Свирыев Ю. В., Моисеева О. М. Нарушения дыхания во время сна у больных с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):85–93. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-85-93

Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

M. A. Dyachenko, M. A. Simakova,
L. S. Korostovtseva, M. V. Bochkarev,
N. S. Goncharova, Yu. V. Sviryaev, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg,
Russia

Corresponding author:
Maria A. Simakova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: maria.simakova@gmail.com

Received 17 December 2019;
accepted 20 February 2020.

Abstract

Background. The data evidence that in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) nocturnal hypoxemia is associated with poor prognosis. Although, data regarding sleep-related breathing disorders (SRBD) prevalence and their association with pulmonary hypertension (PH) severity are scarce. **Objective.** To evaluate the prevalence and the structure of SRBD in patients with PAH and CTEPH and the relationship of SRBD with PH severity. **Design and methods.** In a prospective, single-center study we examined 31 patients (45 % male (n = 14)) with a verified diagnosis of precapillary PH: 22,6 % with IPAH; 9,7 % with PAH associated with congenital heart disease; 64,5 % with CTEPH; 3,2 % with PAH associated with connective tissue disease. Patients underwent a general clinical examination, questionnaires, respiratory tests, full videopolysomnography, electrocardiogram, and heart ultrasound (ECHO) examination, clinical and biochemical blood tests, including the assessment of ADMA and NT-proBNP levels. **Results.** No differences in SRBD pattern in patients with PAH and CTEPH were observed as well as with the severity of PH. A positive correlation was found between the apnea-hypopnea index (AHI) and the end-diastolic left ventricular dimension ($p = 0,54$; $p = 0,005$); the ventricular diameter ratio (RV/LV) negatively correlated with AHI ($p = -0,41$; $p = 0,05$). Low peripheral blood oxygen saturation negatively correlated with NT-proBNP level ($p = -0,40$; $p = 0,035$). ADMA level was increased in all patients, nevertheless no association between ADMA and SRBD severity was found ($\chi^2 = 2,97$; $p = 0,085$). **Conclusions.** SRBD often occurs among patients with PAH and CTEPH, while the presence of SRBD is not associated with the severity of PH. The severity of SRBD is associated with left heart remodeling. The severity of nocturnal hypoxemia in our group is associated with the increased NT-proBNP level, which is consistent with the idea of a negative prognostic value of nocturnal hypoxemia in patients with PAH and CTEPH.

Key words: pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, sleep-related breathing disorders, pulmonary hypertension, hypoxemia

For citation: Dyachenko MA, Simakova MA, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Goncharova NS, Sviryaev YuV, Moiseeva OM. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):85–93. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-85-93

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) относятся к редким заболеваниям с крайне неблагоприятным прогнозом для жизни пациентов. Клиническая картина этих патологических состояний чрезвычайно похожа, но различны пусковые механизмы возникновения легочной гипертензии (ЛГ) и способы ее лечения. Известно, что в основе развития ЛАГ лежат первичные структурные изменения артерий и артериол малого круга кровообращения, проявляющиеся гиперплазией интимы, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, утолщением адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях — фиброзными изменениями [1]. Ремоделирование сосудов приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), преднагрузки правых камер сердца и правожелудочковой сердечной недостаточности. В случае ХТЭЛГ исходным триггером заболевания служит резидуальный посттромботический материал в легочной артерии после перенесенного эпизода острой тромбоэмболии. Считается, что в основе развития ХТЭЛГ лежит нарушение процессов фибринолиза, ангиогенеза, что приводит к раннему возникновению фиброзных изменений и развитию вторичной васкулопатии исходно интактных артерий. Общим ключевым звеном в патогенезе ЛГ при ЛАГ и ХТЭЛГ является эндотелиальная дисфункция, ассоциированная со снижением синтеза основных вазодилатирующих (оксида азота, простациклина) и гиперпродукцией вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1, тромбоксан А₂, серотонин), формированием протромботических условий и развитием воспалительных реакций в сосудистой стенке [2]. Альвеолярная гипоксия, свойственная пациентам с нарушениями дыхания во время сна (НДС), может способствовать как возникновению, так и прогрессированию ЛГ за счет развития вазоконстрикторных реакций сосудов малого круга кровообращения [3]. По результатам эпидемиологических исследований, НДС широко распространены среди населения, достигая 23–49 % у мужчин и 9–23 % у женщин [4, 5]. Одним из основных вариантов является синдром

обструктивного апноэ во время сна (СОАС). У пациентов с ЛАГ, по данным разных авторов, НДС встречаются до 70 % случаев и включают в себя не только СОАС, но также периодическое дыхание и ночную гипоксемию [6–8]. Ограниченное число работ посвящено встречаемости НДС среди пациентов с ХТЭЛГ. Единичные исследования оценивали влияние НДС на прогноз пациентов с различными вариантами ЛГ [9–15].

С учетом общности патогенеза ЛАГ и ХТЭЛГ, а также доказанной роли гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции нам представлялось интересным изучить структуру НДС в обозначенных группах и выявить связь этих нарушений с параметрами центральной гемодинамики, показателями ремоделирования камер сердца, а также биомаркерами сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное исследование включен 31 пациент (45 % мужчин ($n = 14$), 55 % женщин ($n = 17$)) с верифицированной данными катетеризации правых камер сердца прекапиллярной ЛГ: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания капилляров легких < 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ед Вуд. Катетеризация правых камер сердца выполнялась с использованием термодилуционного баллонного катетера (7F Swan-Ganz catheter, Corodyn TD, B. Braun Medical Ltd., Германия). Исследование проводилось в положении лежа на спине, без поддержки кислорода. Сердечный выброс определялся методом термодилуции. Расчет ЛСС производился по формуле ЛСС = $[80 \times (\text{среднее давление ЛА-ДЗЛК}) / \text{СВ}]$, где ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, СВ — сердечный выброс [16]. Большинство пациентов составили больные ХТЭЛГ 65 % ($n = 20$), все виды обследования и забор крови осуществлялись до оперативного лечения или назначения медикаментозной терапии. Пациенты с ЛАГ составили 35 % ($n = 11$), из них 63 % ($n = 7$) составили больные с идиопатической ЛАГ; 27 % ($n = 3$) — пациенты с ЛАГ, ассоциированной с корригированными врожденными пороками сердца. У одного пациента диагностирована ЛАГ, ассоциированная с системной склеродермией. Тяжесть клинических проявлений ЛГ у большинства

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ**

Параметр	Без НДС, n = 8	С НДС, n = 23	p
Me (25 %; 75 %)			
Пол, мужчины, n (%)	3 (37,5 %)	11 (47,8 %)	> 0,05
Возраст, годы	45 (32; 68)	53 (29; 91)	> 0,05
II ФК ЛАГ, n	3 (37,5 %)	10 (43 %)	> 0,05
III ФК ЛАГ, n	5 (62,5 %)	13 (57 %)	
SatO ₂ днем, %	94,0 (92,0; 97,0)	95,0 (92,0; 99,0)	> 0,05
Дистанция ТШХ, м	406,5 (125; 482)	392 (165; 540)	> 0,05
SatO ₂ днем, после ТШХ, %	85,0 (73,0; 99,0)	95,0 (92,0; 99,0)	> 0,05
Гемодинамические параметры			
ЦВД, мм рт. ст.	7,5 (0; 28)	7,5 (0; 24)	> 0,05
СИ, л/(мин × м ²)	2,0 (1,3; 2,7)	1,9 (1,0; 2,6)	> 0,05
SvO ₂ , %	60,0 (50,0; 73,0)	57,7 (44,0; 74,0)	> 0,05
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	51,5 (25; 81)	51 (34; 77)	> 0,05
ЛСС, дин × сек/см ⁵	965 (261; 1394)	938 (288; 1725)	> 0,05
Эхокардиографические параметры			
Индекс объема ЛП, мл/м ²	26 (17; 36)	27 (19; 42)	> 0,05
КДР ЛЖ, мм	40,0 (32,0; 52,0)	43,5 (31,0; 51,0)	0,075
ФВ ЛЖ, %	61 (51; 75)	63 (53; 80)	> 0,05
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n	2 (62 %)	13 (41,9 %)	> 0,05
Площадь ПП, см ²	25 (23; 38)	24,5 (14; 48)	> 0,05
ПЖ базальный размер, мм	45,5 (40; 58)	46 (35; 68)	> 0,05
ПЖ/ЛЖ	1,36 (1,0; 1,6)	1,25 (1,0; 1,8)	> 0,05
TAPSE, мм	16 (11; 19)	18 (12; 23)	> 0,05
FAC, %	28 (22; 36)	30 (15; 37)	> 0,05
TAVS, см/сек	10 (6; 12)	10 (5; 14)	> 0,05
РСДЛА, мм рт. ст.	105 (54; 120)	80 (55; 110)	> 0,05
Параметры функции внешнего дыхания			
ОФВ1, %	96,0 (68,0; 122,0)	100,0 (63,7; 133,0)	> 0,05
СОС 25–75, %	53,5 (36,0; 75,0)	76,0 (1,1; 122,0)	> 0,05
ЖЕЛ, %	100,0 (82,0; 134,0)	107 (71,0; 138,0)	> 0,05
ОЕЛ, %	100,0 (87,0; 117,0)	101 (82,0; 140,0)	> 0,05
Индекс Тиффно, %	81,5 (64,0; 99,0)	81,0 (64,0; 108,0)	> 0,05
ДСЛ, %	64,0 (51,0; 83,0)	67,5 (31,0; 93,0)	> 0,05

Примечание: НДС — нарушения дыхания во время сна; ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; SatO₂ — сатурация крови кислородом; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы; ЦВД — центральное венозное давление; СИ — сердечный индекс; SvO₂ — смешанная венозная сатурация; ЛА — легочная артерия; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ЛП — левое предсердие; КДР — конечно-диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; FAC — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле; TAVS — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; СОС — средняя объемная скорость; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОЕЛ — общая емкость легких; ДСЛ — диффузионная способность легких.

пациентов — 61,3 % (n = 18) — соответствовала III функциональному классу (ФК) (ВОЗ), у 38,7 % (n = 12) — II ФК (ВОЗ) (табл. 1).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, комплексная оценка функции внешнего дыхания, эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование (аппарат VIVID 7D, General Electric,

США) по стандартному протоколу, полное полисомнографическое исследование (Embla, Natus, США) в условиях стационара (регистрировались электроэнцефалограмма — отведения С3, С4, О1, О2; дыхательный поток, движения грудной клетки и брюшной стенки, электромиограмма, электрокардиограмма, пульсоксиметрия, электроокуло-

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДАННЫХ ПОЛИСОМНОГРАФИИ
В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Параметр	Без НДС, n = 8	С НДС, n = 23	p
Me (25 %; 75 %)			
Индекс апноэ/гипопноэ, эпизоды/час	2,6 (0,6; 4,9)	12,0 (5,2; 95,0)	< 0,01
Индекс десатурации, эпизоды/час	3,3 (1,4; 13,3)	16,7 (0,0; 82,6)	0,004
Средняя сатурация O ₂ общая, %	90,7 (86,2; 96,0)	90,7 (72,3; 94,8)	> 0,05
Минимальная сатурация O ₂ , %	85,5 (80,0; 96,0)	82,0 (53,0; 88,0)	> 0,05
Продолжительность SpO ₂ < 90 %, минуты	95,8 (0,0; 404,8)	135,0 (0,4; 561,2)	> 0,05
Средняя SatO ₂ во время REM-сна, %	89,8 (84,9; 95,3)	91,2 (64,3; 94,0)	> 0,05
Средняя SatO ₂ во время NREM-сна, %	89,7 (86,4; 95,2)	90,9 (73,3; 95,0)	> 0,05
Средняя SatO ₂ во время периодов бодрствования, %	91,5 (86,1; 96,0)	92,1 (75,7; 95,4)	> 0,05

Примечание: НДС — нарушения дыхания во сне; REM — стадия быстрого сна; NREM — стадия медленного сна.

грамма, движения нижних конечностей; оценка структуры сна и расчет дыхательных нарушений проведены согласно критериям Американской ассоциации специалистов по медицине сна 2014 года [17]). Определение уровня N-терминального натрийуретического пропептида (NT-proBNP) проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве биомаркера эндотелиальной дисфункции был выбран асимметричный диметиларгинин (ADMA) (ИФА) [18–19]. Физическая работоспособность оценивалась с помощью теста шестиминутной ходьбы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 19.0 (США). С учетом малой выборки и ненормального распределения данных использовались методы непараметрической статистики. Для сравнения групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения долей категориальных переменных проводился частотный анализ с определением точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязей между изучаемыми переменными применялся корреляционный анализ с определением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при p-уровне менее 0,05.

Результаты

НДС преимущественно обструктивного характера выявлены у 74,2 % (n = 23) обследованных: из них 38,7 % (n = 12) — легкой степени, 22,6 % (n = 7) — средней степени, 12,9 % (n = 4) — тяжелой степени. У 35 % (n = 11) пациентов зарегистрированы эпизоды периодического дыхания во сне. По результатам полисомнографии пациенты

были разделены на 2 группы — в первую группу были включены пациенты с НДС (индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) 5 эпизодов в час сна и более), вторую группу составили пациенты без нарушений дыхания во сне (табл. 2). Пациенты двух групп не различались по показателям функционального статуса, гемодинамики малого круга кровообращения, ЭхоКГ и уровню биомаркеров. В обеих группах обращал на себя внимание низкий уровень сатурации периферической крови кислородом, в среднем составивший $90,7 \pm 6,5\%$, при этом в группе пациентов с нарушениями дыхания во сне среднее значение сатурации оказалось крайне низким — $72,3 \pm 3,5\%$. При этом наличие НДС не было ассоциировано с уровнем периферической сатурации крови по данным пульсоксиметрии во сне и во время бодрствования.

Обнаружена прямая связь между ИАГ и конечно-диастолическим размером левого желудочка ($p = 0,54$; $p = 0,005$). При увеличении ИАГ отмечалась тенденция к уменьшению соотношения размеров правого и левого желудочков сердца (ПЖ/ЛЖ) ($p = -0,41$; $p = 0,05$).

Уровень NT-proBNP у пациентов с НДС и без НДС не различался. Тем не менее обнаружена взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и средним уровнем сатурации периферической крови в ночное время во всей группе ($p = -0,40$; $p = 0,035$).

У всех пациентов отмечалось повышение уровня ADMA, при этом значимых различий между группами не наблюдалось: в группе пациентов с наличием НДС средний уровень ADMA составил 0,88 ммоль/л [0,67; 1,38], тогда как среди пациентов без НДС 0,79 [0,47; 0,98] ммоль/л ($p = 0,6$). Взаимосвязи между уровнем ADMA и показателями тяжести НДС не было выявлено ($\chi^2 = 2,97$; $p = 0,085$).

Обсуждение

Наличие у пациента НДС (особенно это справедливо для СОАС) приводит к фрагментации сна и повышению активности симпатической системы, отрицательным колебаниям внутригрудного давления, интермиттирующей гипоксии и гиперкапнии артериальной крови, что стимулирует выработку циркулирующих вазоактивных субстанций, а также каскад механизмов повреждения эндотелия сосудов с повышением числа адгезивных молекул, играющих основную роль в патогенезе атеросклероза и различных кардиоваскулярных заболеваний [21]. Многочисленные работы по изучению СОАС свидетельствуют о том, что гипоксия, гиперкапния и измененное внутригрудное давление вызывают транзиторное повышение давления в легочной артерии во время эпизода апноэ и некоторое время после него. В ряде работ выявлена дневная ЛГ у пациентов с обструктивным апноэ во сне [22, 23]. При этом спорным остается вопрос о том, является ли обструктивное апноэ во время сна независимым фактором, способствующим ЛГ, или же сопутствующая легочная или кардиальная патология и дневная гипоксемия являются сочетанными детерминантами развития ЛГ. В этом аспекте крайне интересна работа M. Hetzel с соавторами (2003), включившая 49 пациентов с верифицированным СОАС разной степени тяжести без самостоятельной бронхолегочной патологии [24]. Всем больным была выполнена катетеризация правых камер сердца в покое и на фоне нагрузочного теста. У 6 пациентов (12%) была выявлена ЛГ покоя, определенная как повышение срДЛА > 20 мм рт. ст., при этом у 4 из них значение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) превышало 12 мм рт. ст. У 39 пациентов (80%) регистрировалась ЛГ на фоне нагрузочного теста, определяемая как срДЛА > 30 мм рт. ст. Важно, что у 25 из этих больных нарастание ЛГ происходило на фоне нарастания значения ДЗЛА > 20 мм рт. ст. Ни у кого из обследованной группы не было выявлено повышения ЛСС > 120 дин $\times$ сек/см⁵, что в сочетании со значением ДЗЛА указывает на преимущественно посткапиллярный вариант ЛГ [24]. Наличие у 41% пациента из обследованной группы артериальной гипертензии и повышенного индекса массы тела в качестве независимых факторов риска повышения срДЛА ($R^2 = 0,39$; $p = 0,0004$), вероятно, указывает на наличие диастолической дисфункции левого желудочка как причины повышения ДЗЛА.

Предположение об ассоциации ЛГ у пациентов с СОАС с патологией левых камер сердца подкрепляется большим числом отечественных и зарубежных работ, посвященных изучению взаимосвязи НДС с такими заболеваниями, как гипертониче-

ская болезнь, ожирение и метаболический синдром [25–27]. Полученные данные нашли отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2015 года по диагностике и ведению пациентов с ЛГ, в которых для больных ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, рекомендован скрининг на наличие НДС (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

Значимо меньше работ посвящено оценке распространенности НДС среди пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. По результатам нашего исследования, встречаемость НДС в этих группах составляла 74,2%, что существенно выше среднепопуляционного уровня [4, 5]. Эти данные сопоставимы с показателями, полученными другими авторами, исследовавшими НДС у пациентов с ЛАГ. Так, встречаемость СОАС, наиболее распространенного варианта НДС, по некоторым данным, достигает 70% среди пациентов с ЛАГ [6–8]. В исследовании R. Dumitrascu и соавторов (2013) было включено 169 человек с прекапиллярной ЛГ, у которых в 26,6% случаев по результатам полисомнографии ИАГ составил более 10 эпизодов в час сна [14]. Можно предположить, что встречаемость НДС с ИАГ ≥ 5 эпизодов в час сна была еще выше. Наиболее многочисленным исследованием на сегодняшний день остается работа M. Nagaoka и соавторов (2018), включившая 151 пациента с ЛАГ с периодом наблюдения около 3 лет [9]. НДС встречались у 30% пациентов, что значительно ниже, чем в нашей группе, и, возможно, связано с включением в анализ только лиц с СОАС. Из показателей гемодинамики малого круга кровообращения в группе с СОАС отмечалась тенденция к более высокому значению ЛСС по сравнению с пациентами с ЛАГ без СОАС ($14,2 \pm 10,2$ против $11,3 \pm 7,5$ ед Вуда, $p = 0,055$). Однако по уровню NT-proBNP и показателям функционального статуса группы не различались. Отсутствие различий по показателям функционального статуса, гемодинамики малого круга кровообращения, ЭхоКГ и уровню NT-proBNP у пациентов с НДС и без них в нашем исследовании, вероятно, связано с малой выборкой. Интересна для дальнейшего обсуждения выявленная нами положительная корреляция между индексом ИАГ и конечно-диастолическим размером левого желудочка ($p = 0,54$; $p = 0,005$) и отрицательная корреляция между ИАГ и значением отношения размера правого желудочка к левому ($p = -0,41$, $p = 0,05$). Эти данные, на наш взгляд, поддерживают гипотезу об ассоциации СОАС в основном с патологией левых камер сердца.

При анализе полученных в настоящем исследовании данных обращал на себя внимание низкий уровень сатурации периферической крови кислоро-

дом, составивший $90,7 \pm 6,5\%$. При этом в группе пациентов с НДС среднее минимальное значение сатурации кислородом периферической крови оказалось крайне низким — $72,3 \pm 3,5\%$. Вместе с тем не установлено ассоциации НДС с уровнем сатурации периферической крови по данным пульсоксиметрии во сне и во время бодрствования, что указывает на ЛГ как основную причину выраженной гипоксемии у наших больных. Отмечена отрицательная связь между уровнем NT-proBNP ($1387 [345; 3023]$ пг/мл) и средним уровнем сатурации периферической крови в ночное время во всей обследованной группе ($p = -0,40$; $p = 0,035$), что говорит о десатурации как о маркере тяжести ЛГ. Эти данные согласуются с выводами работы М. Nagaoka и соавторов (2018), демонстрирующими отсутствие влияния наличия НДС на прогноз пациентов с ЛАГ и отрицательного прогностического значения такого показателя, как ночная гипоксемия ($p = 0,008$). Авторы рекомендуют поддерживать уровень ночной сатурации периферической крови более 90% с помощью кислородотерапии [9]. Таким образом, гипоксемия, которая выявляется у больных ЛГ, тесно связана с основным заболеванием (ЛАГ или ХТЭЛГ), а присутствие НДС потенцирует ее за счет увеличения степени десатурации в ночное время. Кроме того, гипоксемия, обусловленная НДС, дополнительно ухудшает функциональное состояние эндотелия, о чем косвенно свидетельствует высокий уровень ADMA в обследованной нами группе больных.

Существуют работы, свидетельствующие о влиянии CPAP-терапии на степень оксидативного стресса, являющегося одним из ключевых факторов развития эндотелиальной дисфункции [28–30]. Вместе с тем данные о влиянии CPAP на выраженность ЛГ противоречивы. В одном из первых исследований эффекта создания положительного давления в дыхательных путях на гемодинамику малого круга кровообращения Е. Sforza и соавторы (1990) обследовали группу пациентов с СОАС, состоящую из 7 человек. Пациентам выполнялась катетеризация правых камер сердца до и через год после курса CPAP-терапии. Несмотря на то, что у пациентов наблюдалось улучшение сатурации крови кислородом, проведенная терапия не оказала влияния на уровень давления в легочной артерии [31]. В работе М. Alchanatis и соавторов (2001) у 6 пациентов с ЛГ показано значительное снижение среднего давления в легочной артерии (с $25,6 \pm 4,0$ до $19,5 \pm 1,6$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) после 6 месяцев CPAP-терапии [32]. Аналогичные результаты получили в проспективном исследовании, включавшем 22 пациентов с ЛГ: после 4 месяцев CPAP-терапии отмечено статистически значимое снижение среднего давления в легочной

артерии с $17,0 \pm 1,2$ до $14,5 \pm 0,8$ мм рт. ст. Таким образом, авторы пришли к выводу о целесообразности проведения CPAP-терапии у пациентов с СОАС с целью снижения давления в легочной артерии [33]. Однако для оценки влияния CPAP-терапии на уровень ЛГ и прогноз больных с ЛАГ и ХТЭЛГ необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Заключение

По данным проведенного исследования встречаемость НДС у больных ЛАГ и ХТЭЛГ достигает 70% , при этом преимущественно регистрируются НДС легкой и средней степени тяжести. В большинстве случаев они представлены нарушениями обструктивного генеза, однако в 35% случаев регистрируются эпизоды периодического дыхания. Наличие и выраженность НДС не ассоциированы с функциональным классом ЛГ и степенью нарушений гемодинамики малого круга кровообращения. Показатели тяжести НДС ассоциированы с ЭхоКГ параметрами, характеризующими ремоделирование левых камер сердца. Вне зависимости от наличия НДС у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ отмечается повышение ADMA, что подчеркивает ключевую роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании этих заболеваний. У обследованных больных выраженность ночной гипоксемии ассоциирована с повышением уровня NT-proBNP, доказанного маркера неблагоприятного прогноза в этой группе больных, что согласуется с представлением об отрицательном прогностическом значении ночной гипоксемии у больных ЛАГ и ХТЭЛГ. Принимая во внимание ограниченность исследуемой выборки, представляется перспективным дальнейшее изучение распространенности и механизмов влияния НДС на тяжесть состояния и прогноз больных ЛАГ и ХТЭЛГ и возможности коррекции выявленных нарушений с помощью CPAP-терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinge JR, Nicolls MR et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018
2. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112 doi:10.1183/16000617.0112-2016
3. Wu X, Lu W, He M, Chen H, Chen Y, Duan X et al. Structural and functional definition of pulmonary vein system in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension rat model.

Am J Physiol Cell Physiol. 2020;318(3):555–569. doi:10.1152/ajpcell.00289.2019

4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704

5. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Resp Med*. 2015;30(3(4):310–318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0

6. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143(1):47–55. doi:10.1378/chest.11–3124

7. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Bloch KE. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;133(6):1375–1380. doi:10.1378/chest.07–3035

8. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120(3):894–899. doi:10.1378/chest.120.3.894

9. Nagaoka M, Goda A, Takeuchi K, Kikuchi H, Finger M, Inami T et al. Nocturnal hypoxemia, but not sleep apnea, is associated with a poor prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2018;82(12):3076–3081. doi:10.1253/circj.CJ-18-0636

10. Schulz R, Baseler G, Ghofrani HA, Grimminger F, Olschewski H, Seeger W. Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;19(4):658–663. doi:10.1183/09031936.02.00225102

11. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, Avecillas JF, McCarthy K, Marlow S et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;131(1):109–117. doi:10.1378/chest.06-1378

12. Minic M, Granton JT, Ryan CM. Sleep disordered breathing in group 1 pulmonary arterial hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(3):277–283. doi:10.5664/jcsm.3528

13. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 2000;55(11):934–939. doi:10.1136/thorax.55.11.934

14. Dumitrascu R, Tiede H, Eckermann J, Mayer K, Reichenberger F, Ghofrani HA et al. Sleep apnea in precapillary pulmonary hypertension. *Sleep Med*. 2013;14(3):247–251. doi:10.1016/j.sleep.2012.11.013

15. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120(3):894–899. doi:10.1378/chest.120.3.894

16. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.

17. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specification, Version 2.2. American Academy of Sleep, Darien, IL, 2015. [Electronic resource]. Available at: <http://www.aasmnet.org/resources/pdf/scoring-manual-preface.pdf> (Accessed January 25, 2017).

18. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1414–1418. doi:10.1378/chest.120.3.894

19. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37(4):489–492. doi:10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0

20. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1154–1160. doi:10.1164/rccm.200702-278OC

21. Javaheri S, Javaheri A. Sleep apnea, heart failure, and pulmonary hypertension. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):315–320. doi:10.1007/s11897-013-0167-3

22. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2):416–422. doi:10.1164/ajrcm.149.2.8306039

23. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. 1995;8(4):537–541.

24. Hetzel M, Kochs M, Marx N, Woehrle H, Mobarak I, Hombach V et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung*. 2003;181(3):157–166. doi:10.1086/679995

25. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378–1384. doi:10.1056/NEJM200005113421901

26. Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Свиричев Ю. В. Артериальная гипертензия и нарушения сна. Эффективная фармакотерапия. 2018;35: (24)56–65. [Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev Yu V. Arterial hypertension and breathing disorders. Effective Pharmacotherapy. 2018;35:(24)56–65. In Russian].

27. Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Свиричев Ю. В., Шемеровский К. А. Нарушения ритма сна-бодрствования и метаболический синдром. Метаболический синдром. Фундаментальные и клинические аспекты — от теории к практике. 2018:5–6. [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Sviryaev UV, Shemerovskiy KA. Disorders of the rhythm of sleep-wakefulness and metabolic syndrome. Metabolic syndrome. Fundamental and clinical aspects — from theory to practice. 2018:5–6. In Russian].

28. Varadharaj S, Porter K, Pleister A, Wannemacher J, Sow A, Jarjoura D et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling: a novel pathway in osa induced vascular endothelial dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;207:40–47. doi:10.1016/j.resp.2014.12.012

29. Muñoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One*. 2015;10(3):0122091. doi:10.1371/journal.pone.0122091

30. Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. *Angiology*. 2016;67(4):364–374. doi:10.1177/0003319715590558

31. Sforza E, Krieger J, Weitzenblum E, Apprill M, Lampert E, Ratamaharo J. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Resp Dis*. 1990;141(4Pt1):866–870.

32. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration*. 2001;68(6):566–572. doi:10.1093/eurheartj/ehi807

33. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):152–158. doi:10.1164/ajrccm.165.2.2010092

Информация об авторах

Дьяченко Майя Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательской лаборатории артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательской лаборатории артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии научно-исследовательской лаборатории артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца, директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Maya A. Dyachenko, MD, Junior Researcher, Research Department for Non-coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Mariya A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Non-coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Associate Professor, Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Natalya S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Non-coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Yuriy V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, Head, Research Department for Non-coronary Myocardial Diseases, Director, Institute for Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre.